

有毒中药抗癌作用及其与归经的相关性研究进展

张靖¹, 张瑶¹, 王彦丽², 高文远^{1*}, 刘振¹

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 肿瘤已成为威胁人类健康和导致死亡的主要原因之一。以毒攻毒法是中医治疗恶性肿瘤的重要手段之一, 有毒中药在配合手术及放化疗诊治恶性肿瘤及其并发症的过程中常能发挥意想不到的良效。归经理论是中药药性理论的重要组成部分, 其把药物作用与人体脏腑经络密切联系, 来说明药物对机体某部分的选择性作用。以《中国药典》2010年版收录的、中医临床常用方药以及上市中成药中的有毒中药作为研究对象, 系统地总结了其性味归经、化学成分、药理作用, 并从其抗癌的研究与应用角度探讨了其与归经的关系, 为有毒中药在抗肿瘤天然药物研究与应用方面提供依据与参考。

关键词: 有毒中药; 毒性; 归经; 癌症; 天然药物

中图分类号: R285.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)13-1852-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.13.028

Study on anticancer activity and correlation with meridian tropism of toxic Chinese materia medica

ZHANG Jing¹, ZHANG Yao¹, WANG Yan-li², GAO Wen-yuan¹, LIU Zhen¹

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: toxic Chinese materia medica; toxicity; meridian tropism; cancer; natural drugs

肿瘤已成为威胁人类健康和导致死亡的主要原因之一, 数据表明过去 10 年间, 全球癌症发病率增长了 22%, 并呈逐年上升的趋势。其中肺癌、胃癌、食道癌、肝癌、直肠癌等恶性肿瘤均居癌症新发病率和死亡率的前 10 位^[1]。以毒攻毒法是中医治疗恶性肿瘤的重要手段之一, 有毒中药在配合手术及放化疗诊治恶性肿瘤及其并发症的过程中, 只要合理控制使用剂量, 在保留药效成分的同时注重配伍减毒, 就会发挥意想不到的良效^[2]。

归经理论是中药药性理论的重要组成部分, 它把药物作用与人体脏腑经络密切联系, 来说明药物对机体某部分的选择性作用, 为临床用药提供依据。徐树楠^[3]通过同位素示踪技术, 对标记的 23 种中药成分在人体脏腑分布与归经关系进行了研究, 发现药物成分的分布与其归经所属脏腑基本一致或大致相符的占 87%, 提示在归经理论的指导下, 可以有

针对性地选择中药特别是含有有毒成分的中药对机体特定脏腑的癌变进行治疗, 对于改善患者症状与体征, 减轻放化疗不良反应、延长患者生存期等方面具有一定的指导意义。

本文以《中国药典》2010 年版收录、中医临床常用方药以及上市中成药中的有毒中药为研究对象, 系统地总结了其性味归经、化学成分、药理作用, 并从其抗肿瘤及其并发症的研究与应用角度探讨其与归经的关系, 为该类中药在抗肿瘤天然药物研究与应用方面提供依据与参考。

1 有毒中药信息统计

1.1 药材来源统计

有毒中药的信息均来自其在《中国药典》2010 年版一部“性味与归经”项下的内容^[4]。检索得到有毒中药材和饮片共计 84 个品种, 通过对药材的采集、炮制以及归经进行合并整理得到植物药 71 个,

收稿日期: 2013-03-13

作者简介: 张靖 (1972—), 女, 吉林长春人, 副研究员, 在读博士, 主要从事新药科研工作及项目管理。

Tel: (010)88225160 E-mail: jingzhang.2009@yahoo.com.cn

*通信作者 高文远 Tel: (022)87401895 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

动物药 8 个, 矿物药 5 个。其中大毒 10 种, 分别是川乌、马钱子、马钱子粉、天仙子、巴豆、巴豆霜、闹羊花、草乌、斑蝥、红粉; 有毒 42 种, 分别是三颗针*、干漆、山豆根、千金子、千金子霜、制川乌、土荆皮、天南星、制天南星*、木鳖子、甘遂、仙茅、白附子、白果、白屈菜*、半夏、华山参、芫花、苍耳子、两头尖、附子、苦楝皮、京大戟、制草乌、牵牛子、香加皮、洋金花、臭灵丹草*、狼毒*、常山、商陆、蓖麻子、罂粟壳、全蝎、金钱白花蛇、蜈蚣、蕲蛇、蟾酥、朱砂、轻粉、硫黄、雄黄; 小毒 31 种, 分别是丁公藤、九里香、大皂角*、川楝子、小叶莲、飞扬草*、艾叶、北豆根、地枫皮、红大戟、两面针、吴茱萸、苦木、苦杏仁、金铁锁*、草乌叶、南鹤虱、鸦胆子、重楼、急性子、蛇床子、猪牙皂、绵马贯众、绵马贯众炭、紫萁贯众*、蒺藜、槭藤子*、鹤虱、翼首草*、土鳖虫、水蛭 (*代表《中国药典》2010 年版新增品种)。

1.2 归经构成统计

将有毒中药的归经数目进行统计, 发现其中归肝经的药物数量最多 (45 味), 比例超过半数 (53.57%); 其次为归肺经 29 味 (34.52%), 脾经 28 味 (33.33%), 其余为胃经 22 味 (26.19%), 肾经 21 味 (25%), 大肠经 18 味 (21.43%), 心经 11 味 (13.10%), 膀胱经 3 味 (3.57%), 小肠经 2 味 (2.38%)。

从统计结果来看, 有毒中药最常归属的脏腑经络为肝经、肺经、脾经。中医理论中“肝病实脾”是临床上治疗肝脏疾患的常用法则。治疗肝病时, 就必须调治脾, 即“实脾”, 既可使脾得治, 又可使肝病早愈^[5]。而“脾为生痰之源, 肺为储痰之器”, 由此, 痰湿和血瘀、气滞一同阻滞肺脉, 使肺部形成肿块, 而肺主气、朝百脉、司呼吸, 肺的生理失常导致全身气机运行不畅, 进一步加重病变^[6]。由此可见对肝、肺、脾 3 脏器的协同调节是有毒中药常用来治疗肿瘤、风湿等疾病, 为历代医家所习用的重要原因之一^[7]。

1.3 抗癌经验方药统计

祖国医学对肿瘤认识较早, 对其论述历代医书多有记载, 临床治疗中应用中医药进行抗肿瘤治疗, 除采用补益扶正治疗之外, 往往需要用有毒中药。秦汉时期开治疗肝癌和肺癌的先河, 同时也是用苦毒之品治疗癌症的开端。

司富春等^[8]对近 30 年中医诊治原发性肝癌的

文献进行了整理, 在检索到的 339 篇文献中, 药物使用频次大于 0.80% 的共有 39 味中药, 排名前 10 位的中药为: 白术、白花蛇舌草、枳壳、茯苓、鳖甲、白芍、丹参、生地、莪术、柴胡。除白花蛇舌草、生地、枳壳以外, 其余 7 味都为归肝经的中药, 统计结果见图 1。有毒中药半夏排在用药频次的第 16 位, 其他有毒中药依次为蜈蚣 (17 位)、土鳖虫 (22 位)、芫花 (36 位)。

唐引引等^[9]对中国学术期刊全文数据库收录的中医及中西医结合诊治原发性支气管肺癌文献中的完整方药进行整理, 共得到常用的 295 味抗肺癌中药。文献报道中使用频次最多的 10 味中药为: 黄芪、白花蛇舌草、麦冬、贝母、茯苓、半夏、陈皮、生地、杏仁、当归。而这其中除了白花蛇舌草、生地、当归以外, 其余 7 味都属归肺经的中药, 统计结果见图 1。值得注意的是, 有毒中药半夏排在用药频次的第 6 位, 其他有毒中药依次为附子 (30 位)、土鳖虫 (37 位)、商陆 (39 位)。

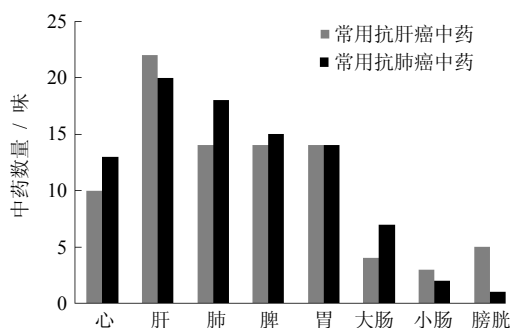


图 1 抗肝癌、肺癌经验方药归经统计

Fig. 1 Meridian tropism of prescription herbs for treatment of lung and liver cancers

通过对 205 味常用中药归经和解剖学作用部位关系的统计分析, 发现归经与药物的选择性作用有密切关系^[10], 如作用于血液和造血系统、心血管系统的药物主要归肝经; 呼吸系统主要归肺经; 消化系统主要归胃经等。李仪奎^[11]对 429 味中药按药理活性分组, 统计了各组的归经频数, 发现中药的归经与其药理作用存在相关性, 如利尿药入膀胱经, 止血药入肝经、化痰止咳平喘药入肺经等。此外, 中药归经理论与抗肿瘤作用的关系可以与“受体理论”相联系^[12]。王树荣等^[13]发现多数中药通过调节体内环核苷酸发挥治疗作用, 环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷 (cAMP/cGMP) 比值的变化与药物归经有关。李殊响^[14]认为“半夏蛋白”是一种“中药受体”,

中药双向调节作用与受体蛋白可变性有关。利用中药引经作用,可以强化药物的靶向性。如果将其应用于肿瘤靶向研究中,将直接增强药物在靶器官的富集,降低不良反应,增强治疗效果。

从对中医治疗癌症的方剂文献统计来看,归肝经的中药在原发性肝癌的治疗中所占的比例最高(56.41%),而在治疗肺癌的方剂中归肝经中药的比例有所下降(下降了3%),归肺经中药比例明显增加(增加了12%),一定程度上说明了归肺经中药在肺癌治疗中发挥了积极作用,也体现了归经理论对机体特定部位疾病用药的指导性。另外,在统计中发现有毒中药半夏(归脾、胃、肺经)、土鳖虫(归

肝经)出现的频率较高,也说明有毒中药以其强劲的药效,在肝癌、肺癌等恶性肿瘤及其并发症的治疗方面具有突出的优势。

1.4 上市中成药统计

对临床抗癌中成药的组成进行统计,包含有毒中药的中成药见表1。

从统计结果来看,临床常用抗肝癌、肺癌等恶性肿瘤的中成药大都含有毒中药,这说明中医“以毒攻毒”的治疗理念在古今历史沿革中始终贯穿。从含有毒中药的中成药适应症与归经关系来看,当采用归肝经的有毒中药时,其癌症适应症常为原发性肝癌、胃癌、食道癌等,或作为广谱抗癌药对各

表1 含有毒中药的抗癌中成药适应症与归经统计

Table 1 Indications and meridian tropisms of anticancer Chinese patent drug with toxic Chinese materia medica

抗癌中成药	适应症	主要有毒中药	归经
鸦胆子油乳注射液	肺癌、消化系统肿瘤、肝癌	鸦胆子	肝、大肠
慈丹胶囊	原发性肝癌等恶性肿瘤	鸦胆子	
平消胶囊	肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤	马钱子	肝、脾
乌头注射液	肝癌、胃癌等	乌头、附子	肝、心、肾、脾
升白口服液	肿瘤放化疗辅助治疗	乌头、附子	
软坚口服液	肝癌	乌头、附子	
肝复乐片	原发性肝癌	重楼、土鳖虫	肝
楼莲胶囊	原发性肝癌	重楼、土鳖虫	
复方斑蝥胶囊	原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科肿瘤等	斑蝥	肝、胃、肾
艾迪注射液	原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科肿瘤等	斑蝥	
复方木鸡冲剂	肝癌	山豆根	肺、胃
安康欣	肺癌、胃癌、肝癌等	山豆根、苦杏仁	肺、大肠
参莲胶囊	中晚期肺癌、胃癌	山豆根、苦杏仁	
益肺清化膏	肺癌	苦杏仁	肺、大肠
鹤蟾片	原发性支气管肺癌、肺部转移癌	半夏	肺、脾、胃
康艾扶正胶囊	肿瘤放化疗辅助治疗	白果	肺、肾
清肺散结丸	肺癌	胆南星	肺、肝、脾
复方天仙胶囊	食管癌、胃癌	蟾酥、蜈蚣	心、肝
金蒲胶囊	晚期胃癌、食管癌等	蟾酥	心
仙蟾片	食道癌、胃癌、肺癌	蜈蚣	肝
天蟾胶囊	肺癌、胃癌、肝癌等引起的轻、中度癌性疼痛	白屈菜	肺、胃
抗癌平丸	消化系统肿瘤、肺癌、恶性淋巴瘤等	雄黄	肝、大肠
参蟾消解胶囊	肺腺癌、胃腺癌	全蝎	肝
华蟾素片	中晚期肿瘤	金钱白花蛇	肝
食道平散	食道癌、胃肠癌、贲门癌等	两头尖	脾
金龙胶囊	肝癌等晚期恶性肿瘤	水蛭	肝
回生口服液	原发性肝癌、肺癌、食管癌、乳腺癌等	干漆	肝、脾

种恶性肿瘤均起到辅助治疗作用,推测这与许多归肝经中药作用部位为血液和造血系统,可以在肿瘤治疗中起到抗血管生成、抑制肿瘤细胞与血小板和血管壁黏附而阻止转移的作用有关。当采用归肺经的有毒中药时,其适应症为肺癌的较多,可见其在肺癌及其并发症(包括咳血、胸腔积液、骨转移疼痛、癌性发热、上腔静脉综合症等)的辅助治疗方面有着明显优势,同时也印证了归经理论对抗肿瘤现代药物组方产生的深远影响。目前,临床中有许多中药抗癌制剂,但普遍在应用时过于盲目。所以根据中医辨证论治原则和归经引经理论,结合现代肿瘤多靶点治疗观点,就可以合理选择中药抗癌制剂,达到理想的治疗效果。

2 临床常用有毒中药抗癌研究

2.1 半夏

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎。性味辛、温,归脾、胃、肺经。其主要抗肿瘤活性成分为生物碱包括胆碱、左旋麻黄碱,以及胸苷、次黄嘌呤核苷、鸟苷等成分^[15]。陈芳等^[16]发现半夏生物碱对肝癌细胞 Bel-7402 生长有一定的抑制作用,可诱导其凋亡,其作用机制可能与上调 Bax 和下调 Bcl-2 表达有关。孙欢等^[17]报道在体外培养条件下,半夏总生物碱明显抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-435S 增殖,其机制可能与 DNA 损伤有关。戈宏焱^[18]研究发现半夏具有抑制基质金属蛋白酶活性的作用,且存在剂量依赖关系。杨亚琴等^[19]报道栝蒌薤白半夏汤加味联合化疗治疗 19 例 II~IV 期肺癌患者,有效率大于 60%。汉代张仲景《伤寒杂病论》中所载名方半夏泄心汤^[20]对顺铂引起的大鼠小肠运动紊乱有明显调节作用,可用于治疗消化道肿瘤和止痛麻醉剂的副反应。

2.2 天南星

天南星为天南星科植物天南星 *Arisaema erubescens* (Wall.) Schott、异叶天南星 *A. heterophyllum* Blume. 或东北天南星 *A. amurense* Maxim. 的干燥块茎,性味苦、辛、温,归肺、肝、脾经。其化学成分主要包括生物碱类、甾醇类、黄酮类、氨基酸类、脂肪酸、苷类、凝集素类等^[21]。杨宗辉^[22]报道天南星有效部位在体外有诱导癌细胞程序性死亡的作用,在干预肝癌细胞株生长实验中可上调 caspase-3 和 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,其机制提示与 Fas、caspase 传导通路有关。Kaur 等^[23]

从藏南绿南星 *A. jacquemontii* Blume 中分离到 AJL 凝集素,并对人结直肠癌 HCT-15、HOP-62 肺癌、A-549 人肺腺癌等多种细胞株的增殖有抑制作用。天南星的复方三生针液对 Lewis 肺癌、肝癌、艾氏腹水癌等移植性肿瘤有较好的抑制作用^[24],对 158 例原发性肺癌患者 iv 或 sc 治疗,缓解及稳定率达 68%~71%。

2.3 山豆根

山豆根为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep. 的干燥根茎,性味苦、寒,归肺、胃经。其主要活性成分为生物碱,包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、金雀花碱等。王锐等^[25]通过动物体内实验,研究氧化苦参碱 (oxymatrine) 和苦参碱 (matrine) 的体内抗肿瘤活性及其机制,发现二者可增强环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌的生长抑制作用,其机制可能与降低表皮生长因子 (EGF) 表达有关。金晨慈等^[26]探讨了苦参碱体外诱导人肺鳞癌 SK-MES-1 细胞凋亡机制,发现其诱导作用具有明显的量效和时效关系,可能与激活 Bax 和 caspase-3、抑制 Bcl-2 的活性有关。卢进昌等^[27]研究发现苦参碱能有效抑制肺腺癌 A549 细胞条件培养基诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的增殖和磷酸化细胞外信号调节激酶 (p-ERK) 表达,还能抑制肺腺癌 A549 细胞条件培养基诱导的 HUVECs 迁移,推测抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /ERK 信号传导通路可能是苦参碱抗肺癌血管生成的部分机制。

2.4 白屈菜

白屈菜为罂粟科植物白屈菜 *Chelidonium majus* L. 的干燥全草,性味苦、凉,归肺、胃经,可解痉止痛、止咳平喘。白屈菜红碱是从白屈菜中提取的一种苯并菲啶类生物碱,实验表明其对多种肿瘤细胞 (HT29、MCF7、MCF7ADR、DaOY、SQ20B、SCC61、JSQ3、SCC35、LnCaP) 具有细胞毒性^[28]。白屈菜红碱可以通过多种机制诱导细胞凋亡,如作用于凋亡通路中的 Bcl-2 及其相关因子,促进线粒体细胞色素 C 的释放、抑制蛋白激酶 C 的活性和产生活性氧等^[29]。贺云鹏^[30]通过 MTT 实验发现白屈菜红碱对人肺癌 A549 细胞具有高效的细胞毒作用,且随浓度增加抑制作用也增强。

2.5 鸦胆子

鸦胆子为苦木科植物鸦胆子 *Brucea javanica* (L.) Merr. 的干燥成熟果实,性味苦、寒,归大肠、肝经,具有抗肿瘤活性的苦木内酯类成分^[31]。据报

道鸦胆子苷 A 和鸦胆子苷 B 具有抗艾氏腹水癌、P388 淋巴白血病和瓦克 256 肉瘤的作用。马力等^[32]报道鸦胆子油乳体外可显著抑制肝癌细胞 SMMC-7721 增生,能阻滞细胞周期于 G₀/G₁ 期,其重要机制是抑制 p53 和 Bcl-2 表达。刘建华^[33]发现从鸦胆子中分离得到的鸦胆子苷 B,鸦胆子苦素 D、E,双氢鸦胆子苷 A 对 RAW264.7 巨噬细胞产生 NO 具有一定的抑制作用。王晓娜等^[34]报道鸦胆子油乳能够抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖,诱导 SiHa 细胞凋亡为其可能作用机制。我国于 1978 年开始研制鸦胆子油静脉乳剂,并用于治疗各种恶性肿瘤。胡美薇等^[35]报道鸦胆子油乳可抑制白血病多药耐药细胞 K562/VCR 的增殖,诱导耐药细胞周期阻滞,可增加细胞内化疗药物蓄积。研究发现鸦胆子油乳介入治疗的晚期肝癌患者并发症发生率较肝动脉化疗性栓塞治疗(TACE)少,对骨髓有保护作用,肝功能损害较轻,使患者生存质量得到提高。

2.6 马钱子

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,性味苦、温,归肝、脾经。马钱子的主要化学成分为生物碱^[36]、番木鳖苷、棕榈酸及脂肪油、蛋白质、多糖等物质,其中马钱子碱(brucine)和土的宁(strychnine)是主要有毒成分和药效成分。李晓天等^[37]报道马钱子碱在小鼠体内分布广泛,并可透过血脑屏障,对中枢系统产生作用。Deng 等^[38]报道马钱子碱可能通过参与调节 caspase-3 和环氧化酶(COX-2)的机制来诱导 HepG2 细胞凋亡。朱国民等^[39]研究发现马钱子碱可抑制核因子- κ B (NF- κ B) 的激活,进而从转录水平抑制 COX-2 基因表达,促使 A549 细胞凋亡。王炳范等^[40]用传统方药跌打丸(马钱子为主要成分之一)治疗骨肿瘤,认为其能抑制肿瘤细胞增生,有较强的抗肿瘤作用,对于缓解骨癌疼痛效果较好。对于中晚期食管癌治疗方面,以马钱子为主要成分的治膈散辅助放疗在外周血象变化及症状改善方面均好于单纯放疗^[41]。

2.7 重楼

重楼为百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand. -Mazz. 或七叶一枝花 *P. polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara 的干燥根茎,性味苦、微寒,归肝经。重楼的主要活性成分甾体皂苷类,约占总化合物数量的 80%。此外重楼还含有蜕皮激素、黄

酮苷、甾酮、氨基酸等化学成分^[42]。萧梅芳等^[43]研究发现重楼皂苷 I 能上调 Fas 和 Bax 的表达,并具有浓度依赖性,同时下调细胞周期素 E(cyclin E)、cyclin D1 以及 Bcl-2 的表达水平,推测其抑制肝癌细胞增殖的机制为诱导细胞凋亡及抑制肿瘤细胞生长等。Man 等^[44]报道从重楼中分离到的化合物 formosanin C 可以通过抑制基质金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)的表达,来抑制 T739 小鼠肺腺癌的转移。刘广遐等^[45]研究发现重楼醇提物对恶性胸腹水中原代肿瘤细胞,特别是化疗药物耐药的癌细胞仍有一定抑制作用。

2.8 土鳖虫

土鳖虫为鳖蠊科昆虫地鳖 *Eupolyphaga sinensis* Walker 或冀地鳖 *Steleophaga plancyi* (Bolensy) 的雌虫干燥体。性味咸、寒,归肝经。土鳖虫活性成分主要包括氨基酸、活性蛋白(酶)、生物碱^[46]、脂溶性维生素、不饱和脂肪酸、微量元素等。林精华等^[47]研究发现从土鳖虫中分离到的纤溶活性蛋白(EFP)具有抑制血管生成的作用,并可以在体外抑制宫颈癌细胞株 HeLa 和食管癌细胞株 Eca109 的增殖。Ge 等^[48]研究发现土鳖虫的乙醇提取物能够通过增加 Bax/Bcl-2 比值和 caspase-3 的激活来诱导肝癌细胞凋亡。古书记载土鳖虫“血积癥瘕,破坚,下血闭”,中医临床上常将其与丹参、水蛭、莪术等配伍用于气滞血瘀而凝结成积的肿瘤治疗。含土鳖虫的经典方剂有瘀血汤、抵挡汤、大黄廋虫丸等,在临床上有显著的疗效^[49]。

2.9 斑蝥

斑蝥为芫青科昆虫南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* Pallas 或黄黑小斑蝥 *Mylabris cichorii* Linnaeus 的干燥体,性味辛、热,归肝、胃、肾经,可破血逐瘀、散结消癥、攻毒蚀疮。斑蝥主含单萜烯类化学成分斑蝥素(cantharidin),约为 1%~1.2%,另含微量 N-羟基斑蝥素、不饱和脂肪酸、微量元素、色素及树脂等^[50],其中斑蝥素对胃癌、食管癌、前列腺癌、宫颈癌、喉癌等多种肿瘤细胞具有较强的杀伤和抑制作用。张卫东等^[51]研究发现斑蝥素可通过 MAPK 信号通路,降低 ERK 以及 p-ERK 表达,升高 Myt-1 激酶活性,特异性引起细胞周期 G₂/M 期阻滞,抑制癌细胞增殖。斑蝥酸钠维生素 B6 是斑蝥的有效成分之一,与 X 射线联用可有效抑制 HepG2 细胞增殖。由于斑蝥素对泌尿系统和消化系统有强烈刺激作用,人们陆续合成毒副作用小

的斑蝥素衍生物去甲斑蝥素和斑蝥酸钠^[52]。Pei等^[53]报道去甲斑蝥素可能通过参与 MAPK 和 STAT 途径来诱导乳腺癌细胞的凋亡。贾丹等^[54]研究发现艾迪注射液中刺五加提取物可降低斑蝥素所致肾损伤大鼠的尿素氮、肌酐量,减少尿蛋白量,对斑蝥素有增效减毒作用。夏环玲^[55]报道复方斑蝥胶囊在晚期食管癌的临床治疗中可减轻放化疗造成的骨髓抑制、放射性食管炎及肺损伤等不良反应,提高患者放化疗耐受性。

2.10 蟾酥

蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor 或黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* Schneider 的干燥分泌物,性味辛、温,归心经。其强心和抗肿瘤活性的有效成分主要是蟾蜍二烯羟酸内酯和吲哚生物碱,此外还含有环酰胺以及小分子环肽、甾醇等化学成分^[56]。而蟾酥具有的强心、升压、改善心肌缺血、抗休克、兴奋呼吸中枢、局部麻醉等对心血管系统的作用,与其中医归经理论中“归心经”的记载相呼应。此外,蟾酥的另一大功效为抗肿瘤作用,以蟾蜍甾烯类化合物蟾毒灵(bufoalin)和华蟾毒精(cinobufagin)报道较多^[57]。刘云鹏等^[58]报道通过诱导白血病细胞凋亡实验证实了蟾毒灵通过下调 WT1 基因表达来诱导 K562 细胞分化和凋亡。程国华^[59]报道华蟾素注射液治疗晚期乳腺癌 23 例,总有效率 78%,治疗原发性肝癌 69 例,总有效率 52.1%;蟾酥消肿膏治疗包括肝癌、胰腺癌、胃癌、食管癌、乳腺癌、原发性肺癌、大肠癌、平滑肌肉瘤、纤维肉瘤在内的晚期恶性肿瘤疼痛 197 例,总有效率高达 91.44%。鹤蟾片(仙鹤草、蟾酥、人参)治疗肺癌 102 例,有效率 68.61%。可见蟾酥作为传统抗癌中药,以其显著疗效已在癌症治疗领域得到广泛应用。

3 结语

运用有毒中药在临床上治疗肿瘤,能在祛邪的同时与扶正相结合,注重整体调理,使该类中药在临床用药中发挥重要作用。而在中医归经理论的指导下用药,可以把药效部位和治疗病灶相联系,使攻毒趋向于靶点。从对经典方药以及上市中成药的统计发现,根据病灶不同,归经理论在抗癌药物的选择中有一定的体现。若在使用有毒中药进行肿瘤辅助治疗时,结合辨证施治的治疗理念,合理掌握有毒中药的用法与用量,会使其选择与应用更具可靠性和针对性,能够更好地发挥治疗作用。

参考文献

- [1] Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, *et al*. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [2] 王家鹏, 郭刚, 王冉. “以毒攻毒”法治疗恶性肿瘤的现代研究 [J]. *中医药学刊*, 2003, 21(12): 2075-2076.
- [3] 徐树楠. 中药归经研究方法概述 [J]. *浙江中医杂志*, 2003(12): 523-526.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [5] 区鸿斌, 陶衍珩, 金伟孝, 等. “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”理论及其临床应用 [J]. *中医杂志*, 2012, 53(9): 797-799.
- [6] 白丽. 肺癌和肝癌证候病机规律的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [7] 王君明, 崔瑛. 中药配伍减毒的研究现状及对策 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(2): 474-476.
- [8] 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近 30 年临床原发性肝癌中医证型和用药规律分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(1): 8-10.
- [9] 唐引引, 徐立然. 原发性支气管肺癌中医证型和用药规律分析 [J]. *中医学报*, 2012, 27(3): 278-281.
- [10] 蔡立丰, 杨得坡. 中药归经现代实验研究的理论、方法与局限性 [J]. *新中医*, 1999, 31(11): 55-57.
- [11] 李仪奎. 中药药理和归经关系的统计分析 [J]. *中药通报*, 1988, 13(7): 48-50.
- [12] 王刚, 叶光华. 中药归经与肿瘤靶向治疗 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(26): 3257-3260.
- [13] 王树荣, 孙冰, 丁国明. 中药归经的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 1994, 19(8): 500-503.
- [14] 李殊响. 中药药理新探——关于中药作用机理的假说 [J]. *医学与哲学*, 1989(4): 28-31.
- [15] 王新胜, 吴艳芳, 马军营, 等. 半夏化学成分和药理作用研究 [J]. *齐鲁药事*, 2008, 27(2): 101-103.
- [16] 陈芳, 杨李, 王晓昆. 半夏生物碱对人肝癌细胞 Bel-7402 增殖的影响 [J]. *中国药房*, 2011, 22(43): 4048-4050.
- [17] 孙欢, 唐瑛, 周茜, 等. 半夏总生物碱对人乳腺癌细胞增殖的抑制作用 [J]. *华南国防医学杂志*, 2012, 26(5): 411-414.
- [18] 戈宏焱. 半夏抑制基质金属蛋白酶活性与抗肿瘤机理的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [19] 杨亚琴, 王玲玲, 李艳丽. 栝蒌薤白半夏汤加味联合化疗治疗老年肺癌、食管癌 26 例 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 22(7): 43.

- [20] 张晓春, 彭海燕, 邓旭坤. 半夏泻心汤在肿瘤治疗中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(5): 298-300.
- [21] 杜树山, 孟 蕾, 徐艳春, 等. 天南星属植物研究进展 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(3): 49-51.
- [22] 杨宗辉. 天南星有效部位抗肝癌作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [23] Kaur M, Singh K, Rup P J, *et al.* A tuber lectin from *Arisaema helleborifolium* Schott with anti-insect activity against melon fruit fly, *Bactrocera cucurbitae* (Coquillett) and anti-cancer effect on human cancer cell lines [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 445(1): 156.
- [24] 杜 潇. 天南星药理作用和临床应用研究概况 [J]. 医学信息, 2011(7): 3408.
- [25] 王 锐, 姜小军, 郑 婕, 等. 苦参碱增强环磷酸胺抑制小鼠 Lewis 肺癌的生长作用 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(24): 2260-2262.
- [26] 金晨慈, 蒋龙翔. 苦参碱诱导人肺鳞癌 SK-MES-1 细胞凋亡作用及其可能机制 [J]. 温州医学院学报, 2010, 40(1): 39-41.
- [27] 卢进昌, 罗 强, 程 萍, 等. 苦参碱和 MAPK/ERK 信号通路在抑制肺癌细胞诱导人脐静脉内皮细胞增殖和迁移中的作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(7): 747-751.
- [28] 宗永立, 刘艳平. 白屈菜红碱诱导细胞凋亡的机理综述 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 2068-2071.
- [29] Chmura S J, Dolan M E, Cha A, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activity of protein kinase C inhibitor chelerythrine chloride induces tumor cell toxicity and growth delay *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(2): 737-742.
- [30] 贺云鹏. 白屈菜红碱抗肺癌活性及其相关机制 [J]. 中国老年学志, 2011, 31(23): 4690-4691.
- [31] Shi H D, Jia L, Ying Z G, *et al.* Chemical constituents from *Brucea javanica* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 85: 175-184.
- [32] 马 力, 张月宁. 鸦胆子油乳诱导肝癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(3): 559-562.
- [33] 刘建华. 鸦胆子化学成分的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.
- [34] 王晓娜, 马 力, 安春丽, 等. 鸦胆子油乳对宫颈癌 SiHa 细胞的抑制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(5): 494-497.
- [35] 胡美薇, 张越峰, 姚国丽. 鸦胆子油乳抑制人白血病多药耐药 K562/VCR 细胞株增殖的实验研究 [J]. 浙江实用医学, 2012, 17(5): 315-317.
- [36] 郭常申. 中药马钱子的药理作用及应用 [J]. 科技创新导报, 2012, (5): 230-231.
- [37] 李晓天, 张丽容, 王天奎, 等. 马钱子碱在小鼠体内的组织分布 [J]. 中国临床药理学与治疗, 2006, 11(3): 342-344.
- [38] Deng X K, Yin W, Li W D, *et al.* The anti-tumor effects of alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* on HepG2 cells and its possible mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106: 179.
- [39] 朱国民, 殷放宙, 邓旭坤. NF- κ B 在马钱子碱抑制非小细胞肺癌细胞环氧化酶 2 生成中的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1269-1273.
- [40] 王炳范, 王玉梅, 郭 震. 几种常见中成药的抗癌新用 [J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(1): 48-49.
- [41] 侯风刚, 贯 剑. 马钱子抗肿瘤研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(2): 75-77.
- [42] 武珊珊, 高文远, 段宏泉, 等. 重楼化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(3): 344-347.
- [43] 夏亚飞, 阎 姝. 重楼抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 304-307.
- [44] Man S, Gao W, Zhang Y, *et al.* Formosanin C-inhibited pulmonary metastasis through repression of matrix metalloproteinase on mouse lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(6): 592-598.
- [45] 刘广遐, 王婷婷, 胡文静. 重楼醇提物对恶性胸腹水中原代肿瘤细胞的抗肿瘤作用 [J]. 实用老年医学, 2008, 22(2): 101-104.
- [46] Hai L J, Xiao H L, Xiao Z W, *et al.* New isocoumarins and alkaloid from Chinese insect medicine, *Eupolyphaga sinensis* Walker [J]. *Fitoterapia*, 2012(83): 1275-1280.
- [47] 林静华, 吴映娥, 蔡应木, 等. 地鳖虫纤溶活性蛋白组分的提取及对肿瘤细胞的抑制作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(12): 1088-1090.
- [48] Gang F G, Chen H Y, Bing Y. Antitumor effects and chemical compositions of *Eupolyphaga sinensis* Walker ethanol extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012(141): 178-182.
- [49] 江寒沁, 钟伟才, 朱国福. 土鳖虫抗肿瘤作用研究进展 [J]. 河北中医, 2012, 34(3): 455-458.
- [50] 刘 沁. 斑蝥质量分析与毒性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [51] 张卫东, 赵惠儒, 宗志红, 等. 斑蝥素通过 MAPK 信号传导途径对 A549 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. 肿瘤

- 防治杂志, 2004, 11(11): 1151-1153.
- [52] 魏方超, 杜娟, 未宁宁, 等. 斑蝥素及其衍生物的研究现状与应用 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 112(8): 1586-1589.
- [53] Pei Y Y, Ming F C, Chi H T, *et al.* Involvement of caspase and MAPK activities in norcantharidin-induced colorectal cancer cell apoptosis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(3): 766-775.
- [54] 贾丹, 张苗苗, 李楠. 艾迪注射液中刺五加提取物对斑蝥素的减毒增效作用 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2012, 32(3): 343-348.
- [55] 夏环玲. 复方斑蝥胶囊联合放化疗治疗晚期食管癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(2): 167-168.
- [56] 吴喜燕, 高慧敏, 王智民. 蟾蜍类药材化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 16(14): 207-214.
- [57] 辛秀兰, 张宝璟, 苏东海. 中药蟾酥的药理作用研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(3): 588-590.
- [58] 刘云鹏, 曲秀娟, 王萍萍, 等. 蟾蜍灵诱导 K562 细胞分化凋亡过程中 WT1 表达的下调 [J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(7): 356-359.
- [59] 程国华. 蟾酥质量研究及其药理临床应用进展 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 184-186.